

ATU ET RTU
CECILE LE GAL FONTES



UE « dispensation des médicaments et suivi
pharmaceutique »

1. L'ATU

DÉFINITION RÉGLEMENTAIRE EUROPÉENNE



RÈGLEMENT du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments

L'**usage compassionnel** concerne un médicament: :

- qui n'a pas encore d'AMM (demande réalisée) ou qui est en cours d'essai clinique (si le patient ne peut pas être inclus dans l'essai)
- destiné à traiter une maladie invalidante, chronique ou grave ou mettant la vie en danger
- pour lequel il n'y a pas d'alternatives thérapeutiques (même dans un autre pays)

⇒ **Patients dont la vie est menacée à court terme**

✓ **Recommandations non contraignantes de l'EMA:** « Les États membres peuvent rendre disponible en vue d'un usage compassionnel un médicament à usage humain.... » (art.3)

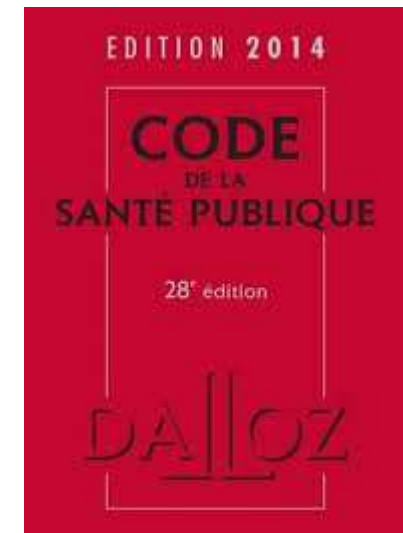
✓ **Applications nationales**

DÉFINITION RÉGLEMENTAIRE FRANÇAISE

L'article L.5121-12 du code de la santé publique précise les conditions dans lesquelles les médicaments n'ayant pas d'AMM en France peuvent être utilisés:

- Pour traiter des maladies graves ou rares,
- En l'absence de traitement approprié
- Lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée
- Lorsque l'efficacité et sécurité fortement présumées

=> ATU



= Exception à l'obligation d'AMM

• Champ d'application:

- ✓ Maladies graves ou rares et en l'absence de traitement approprié
- ✓ Efficacité et sécurité fortement présumées
- ✓ Degré d'urgence (la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée)

Critères
inclusion

• Deux types d'ATU:

- ✓ **ATU DE COHORTE (ATUc):** pour un groupe de patients, protocole d'utilisation thérapeutique, demande par laboratoire exploitant, demande d'AMM, 1 an → délivrance en PUI
- ✓ **ATU NOMINATIVE (ATUn):** patient nommé, demande du médecin Hosp (protocole d'utilisation thérapeutique), durée variable, demande d'AMM, d'ATUc ou d'essais cliniques préalables → délivrance en PUI

Modif avec Loi
déc.2011



GÉNÉRALITÉS

- Les médicaments faisant l'objet d'une ATU ont une balance efficacité/sécurité présumée favorable au vu des données disponibles
- Prix libre « Le laboratoire exploitant déclare **au comité économique des produits de santé** le montant de l'indemnité maximale qu'il réclame aux établissements de santé pour le produit. » (article L.162-16-5-1 du code de la sécurité sociale)
- Inscription automatique sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités = Prise en charge par la sécurité sociale (En France !)
- L'ATU s'accompagne systématiquement d'un **protocole d'utilisation thérapeutique (PUT)**. Qui décrit les modalités d'utilisation de la spécialité : indication, éligibilité des patients (caractéristiques), les modalités de suivi des patients traités, le recueil des données portant sur l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation.

L'ensemble des données collectées dans le cadre du PUT sont analysées par le titulaire des droits d'exploitation puis transmises à l'ANSM par l'intermédiaire d'un **rapport de synthèse**. La périodicité d'envoi des rapports de synthèse est fixée par l'ANSM.



L'ATU DE COHORTE

Demande d'une ATUc:

- **Demandeur (et responsable)** : laboratoire pharmaceutique (exploitant) : doit s'engager, au moment de la demande d'ATU, à déposer ultérieurement une demande d'AMM (si n'a pas déjà été fait)
- **Destinataire de la demande** : ANSM
- **Pour**: un groupe de patients clairement identifiés (# critères d'inclusion dans la cohorte)
- **Soumission** :
 - D'un dossier administratif (projet RCP, notice, étiquetage, protocole d'utilisation thérapeutique, recherche biomédicale en cours ? Statut de médicament orphelin?, usage compassionnel à l'étranger ? AMM à l'étranger?...)
 - D'un dossier scientifique (données chimiques, biologiques, pharmaceutiques, données précliniques et pharmacologiques, données cliniques)



- ANSM étudie les dossiers lors de commissions mensuelles:

Refus ou octroi de l'ATU (après d'éventuelles modification du PUT ou des projets d'étiquetage)

- Délai : lancement du produit sous ATU : 9 mois environ
- ATUc octroyée dans un cadre de prescription et de délivrance strict
- ✓ Prescription: peut être restreinte à certains prescripteurs mais pas nécessairement
- Le prescripteur informe le futur patient du statut du médicament (ATU)
- Sous réserve d'un accord du patient, il complète l'annexe D1 du PUT / signature PUI / transmission laboratoire
- Le laboratoire vérifie que les critères d'inclusion dans la cohorte sont respectés : Population cible, indication, respect des posologies (Si oui, inclusion du patient dans la cohorte et attribution d'un n° / Si non, éventuelle ATUn)

= Demande d'inclusion des patients par le médecin hospitalier auprès du laboratoire (vérification conditions d'inclusion)

- ✓ Commande des médicaments (nominative)

- ✓ Délivrance :

- Pharmacie à usage intérieur (PUI), après inscription sur la liste des rétrocessions



PUT

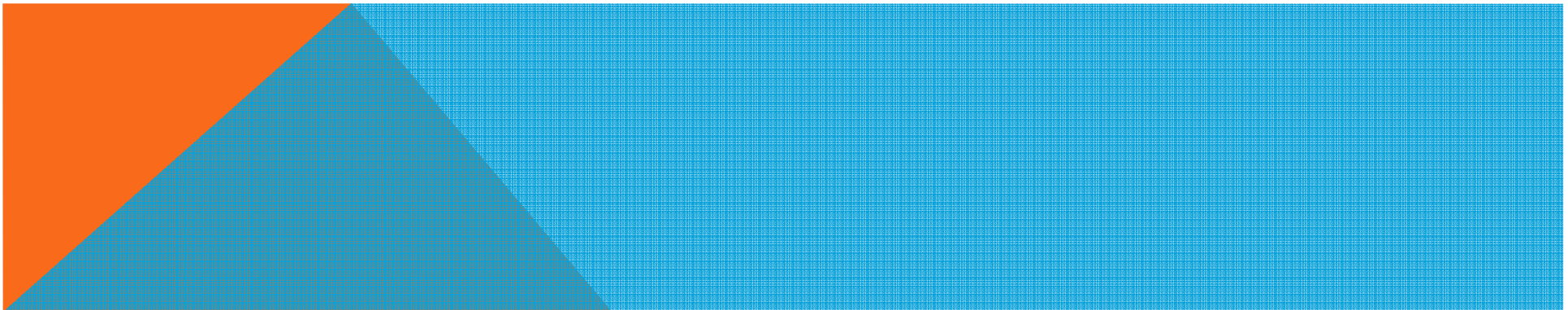
Le PUT est établi entre l'ANSM et le titulaire des droits d'exploitation du médicament.

Il permet de fixer :

- ✓ les modalités de suivi des patients traités
- ✓ le recueil de données portant sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation
- ✓ les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament autorisé.

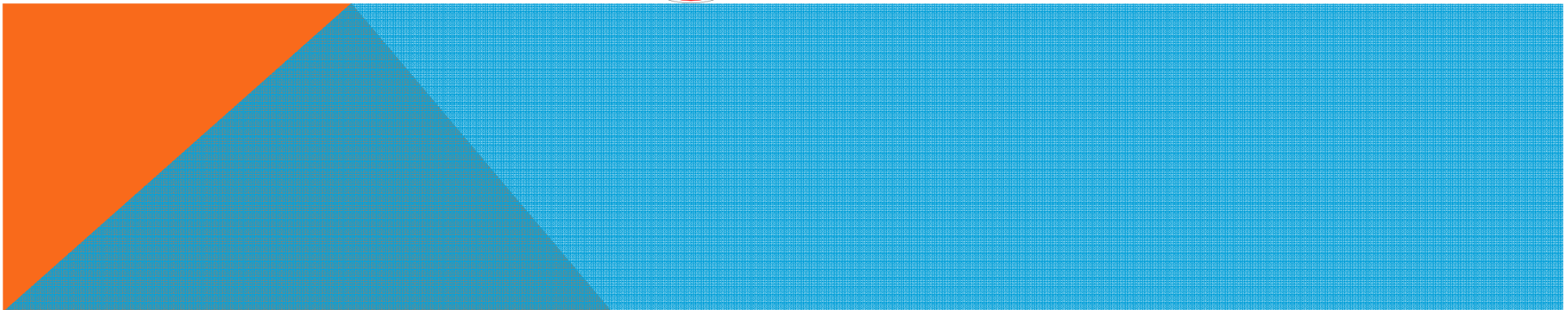


L'utilisation de spécialités bénéficiant d'une ATU ne peut se substituer à un essai clinique et n'a pas d'objectif d'investigation



Suivi d'une ATUc:

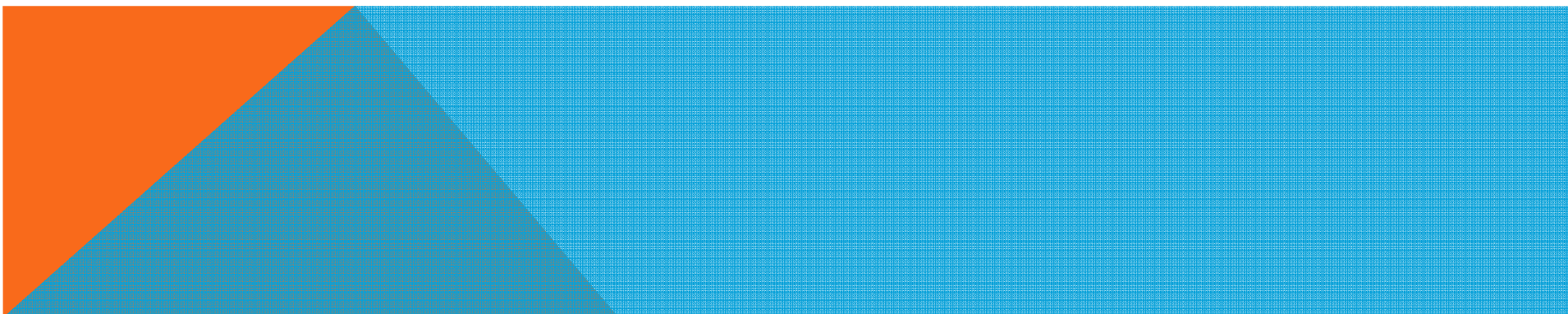
- Suivi régulier fait par le médecin prescripteur
- Données relevées lors du suivi compilées dans une fiche de suivi (annexe PUT)
- Envoi de la fiche de suivi à la PUI pour signature puis au Laboratoire exploitant en vue de suivre l'évolution du patient inclus (rapports périodiques de synthèse adressé au CRPV et ANSM)
- A chaque début de mois, le Laboratoire envoie à l'ANSM le nombre de patients inclus durant le mois écoulé (+ total cumulé depuis la mise à disposition du médicament)
- Responsable de la PV : titulaire de l'ATU
- Publicité: interdite !



Durée d'une ATUc:

1 an éventuellement renouvelable (faire une demande 2 mois avant échéance de l'ATUc)

Dans l'attente de l'AMM...

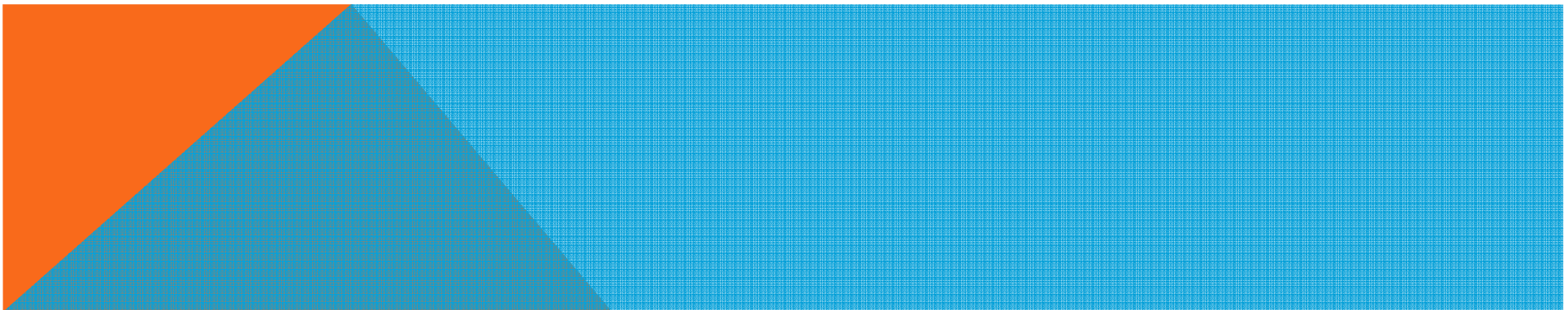


L'ATU NOMINATIVE

Définition

L'ATUn peut concerner :

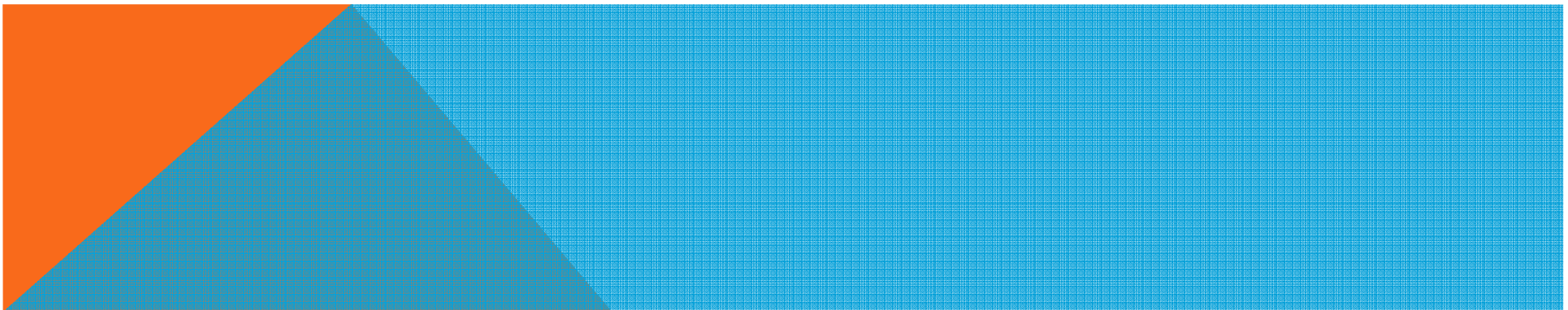
- Médicament en cours d'essai clinique lorsque le patient ne peut pas être inclus
- Médicament pour lequel il y a eu une demande d'ATUc lorsque le patient ne peut pas être inclus
- Situation dérogatoire



SITUATION DÉROGATOIRE (L.5121-12 IV CSP)

- ✓ « En l'état des thérapeutiques disponibles, des conséquences graves pour le patient sont très fortement probables
- ✓ Alors que le médicament a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation, l'indication thérapeutique sollicitée est différente de celle autorisée et il existe de fortes présomptions d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication thérapeutique sollicitée ;
- ✓ Une demande d'ATUc ou une demande d'autorisation d'essai clinique a été refusée dans l'indication thérapeutique sollicitée mais il existe un bénéfice individuel pour le patient pour lequel l'ATUc est demandée et le prescripteur et le patient sont informés des motifs dudit refus

Dispense de PUT



Demande ATU n:

-**Demandeur (et responsable)** : médecin prescripteur qui souhaite que son patient bénéficie du traitement. Formulaire Cerfa et non PUT

Le prescripteur informe le futur patient du statut du médicament (ATU)

-**Destinataire de la demande** : ANSM

-**Pour**: un patient nommément désigné

Décision :

- **Si accord de l'ANSM**, elle lui octroie un numéro, pour une durée déterminée, à renouveler éventuellement (responsabilité du médecin de prendre la décision de renouveler /nécessité d'un nouvel accord de l'ANSM)
- **Délivrance à la PUI**
- A chaque début de mois, le Laboratoire envoie à l'ANSM le nombre de patients inclus durant le mois écoulé (+ total cumulé depuis la mise à disposition du médicament)et précise – si applicable – le nombre de patients non inclus dans la cohorte mais ayant fait l'objet d'une ATUn

Suivi du patient

- Idem ATU c

2- CAS PARTICULIER DES RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'USAGE OU D'UTILISATION (RTU)

Contexte: encadrement des prescriptions hors AMM cad en dehors de l'indication couverte par l'AMM (Loi décembre 2011 et décret 9 mai 2012)

Procédure: délivrée par ANSM sur conditions:

- ✓ Rapport bénéfice/risque présumé favorable
- ET
- ✓ Existence d'un besoin non couvert par une alternative médicamenteuse en France

L.5121-
12-1 CSP

PUIS introduction de 2 possibilités supplémentaires:

- ✓ Impératif de santé publique OU
- ✓ Exigence de maîtrise des dépenses de santé (Avastin®)

NOUVEAU

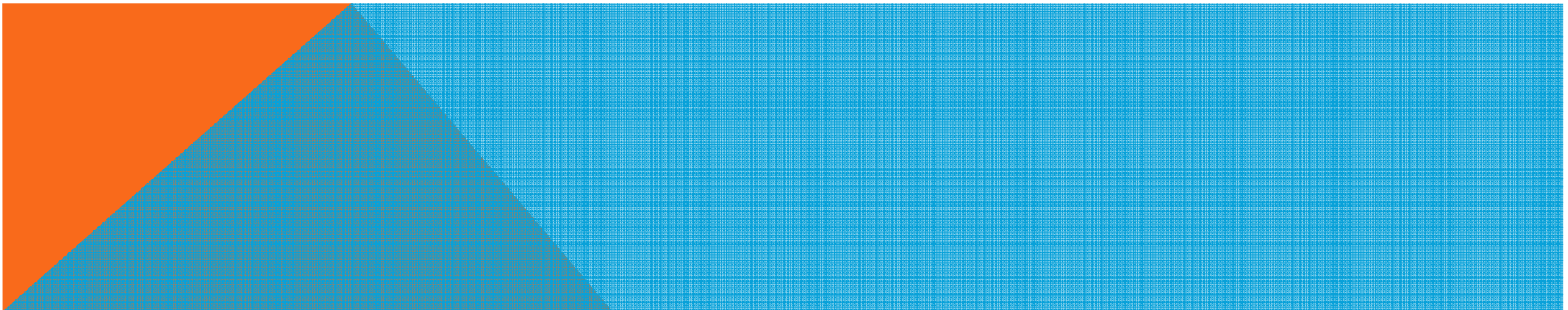
→ **Evolution de l'article L.5121-12-1 CSP:**

- ✓ Rapport bénéfice/risque présumé favorable
- ET
- ✓ Absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATU dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées.

Intérêt: améliorer accès et sécurité d'utilisation de médicaments hors AMM
(protocole de suivi des patients)

Durée : 3 ans maximum, renouvelable

Nombre: 13 actuellement



EXISTENCE D'UN BESOIN NON COUVERT PAR UNE ALTERNATIVE MÉDICAMENTEUSE EN FRANCE

Exemples de situations qui répondent à la définition d'absence d'alternative thérapeutique disponible:

- = Les pathologies ou les situations ayant recours à ces dispositifs concernent principalement:
 - ✓ Les maladies rares (souvent dans le domaine de l'oncologie)
 - ✓ Les patients en état d'échec des traitements disponibles

The logo for the Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). It features the lowercase letters 'ansm' in a bold, sans-serif font. The 'a' and 'm' are purple, while the 'n' and 's' are green.

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

COMPÉTENCE EXCLUSIVE DE L'ANSM

Si l'ANSM identifie le besoin d'élaborer une RTU, elle va opérer en deux étapes successives :

- ✓ informer le laboratoire titulaire de l'AMM afin de collecter les informations nécessaires à l'instruction ;
- ✓ réaliser une expertise scientifique des informations

LA RTU BACLOFENE®

✓ Contexte:

Baclofene = myorelaxant d'action centrale, AMM depuis 40 ans

Alcoolisme = enjeu majeur de santé publique

Essais cliniques menés sur le baclofène dans le traitement de cette maladie

Multiplication des prescriptions hors AMM

2011: suivi national de pharmacovigilance sur baclofène



✓ Procédure:

- Rapport bénéfice/risque présumé favorable par ANSM (essais multicentriques)
- Existence d'un besoin non couvert par une alternative médicamenteuse en France

✓ Modalités de la RTU:

Prescrit après échec des autres traitements disponibles chez les patients alcoolo-dépendants dans les deux indications suivantes :

- Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez des patients dépendants à l'alcool
- Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de consommation tel que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque.

LA RTU ROACTEMRA®

La spécialité Roactemra® dispose d'une AMM européenne pour le traitement de certaines formes de polyarthrite rhumatoïde active et d'arthrite juvénile idiopathique systémique.

Elle fait l'objet d'une RTU dans l'indication « traitement de la maladie de Castleman inflammatoire (à protéine C réactive élevée) non associée au virus HHV-8 » depuis avril 2014 et représente la première RTU concernant une maladie rare.

La maladie de Castleman est un syndrome lymphoprolifératif rare dont le traitement des formes disséminées n'est pas standardisé. Roactemra n'est pas indiquée en Europe dans cette maladie, mais l'est au Japon.



LA RTU REMICADE®

La spécialité REMICADE® contient de l'infliximab, un anticorps monoclonal chimérique humain/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaires du TNF α .

AMM en Europe depuis août 1999 avec indication dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis.

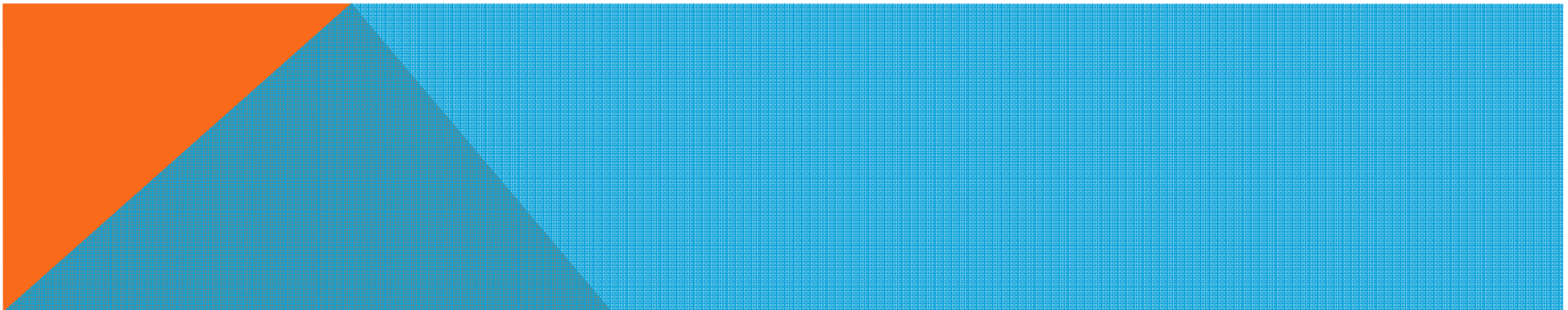
La RTU a été octroyée le 4 juillet 2014 dans le Traitement de la maladie de Takayasu réfractaire aux traitements conventionnels.



LA RTU VELCADE®

AMM européenne dans la prise en charge du myélome multiple et du lymphome du manteau.

RTU depuis 2015 pour le traitement de l'amylose AL non IgM et de la maladie de Randall, deux autres maladies rares



LA RTU TRUVADA

- AMM européenne depuis 2005 pour une utilisation en association avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement de l'infection à VIH-1 chez l'adulte âgé de 18 ans et plus
- Janvier 2016 : RTU pour une prévention d'une exposition au VIH (prophylaxie pré-exposition (PrEP), associée à des pratiques sexuelles à moindre risque)
- Août 2016: extension d'indication (prophylaxie pré-exposition (PrEP), associée à des pratiques sexuelles à moindre risque)



RTU AVASTIN®

Avastin® (ROCHE)=solution injectable pour administration intra-veineuse commercialisée par le laboratoire Roche pour le traitement de différents cancers

Lucentis® (NOVARTIS) = solution injectable pour administration intra-vitréenne commercialisée par le laboratoire Novartis avec plusieurs indications ophtalmiques dont une dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) depuis le 22 janvier 2007

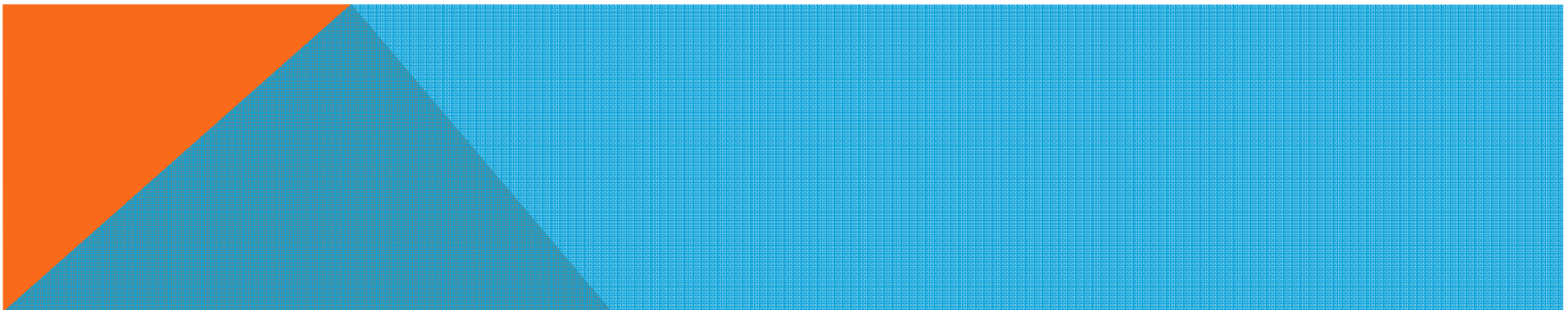
Très couteux pour la sécurité sociale !

Avastin® possède une structure chimique proche de celle de Lucentis®, le ranibizumab étant une fraction modifiée de bevacizumab.



- Développement des prescription hors-AMM, de l'Avastin
- essai multicentrique commandé par ANSM qui démontre la non-infériorité d'Avastin® par rapport à Lucentis® en termes d'efficacité clinique à 12 mois sur l'acuité visuelle de patients atteints de DMLA néovasculaire rétrofovéolaire
- L'Agence a pris contact avec Roche en 2011 : refus de Roche qui rappelle que la spécialité Lucentis®, commercialisée par le laboratoire Novartis, possède une indication approuvée dans le traitement de la DMLA, sur la base de nombreux essais cliniques ayant impliqués un nombre important de patient.
- La notion de RTU définie par la loi de 2011, ayant dans ses prérequis l'absence d'alternative thérapeutique ayant une AMM, ne permet pas de pouvoir utiliser l'Avastin® dans le traitement de la DMLA.
- En découle l'introduction de la notion de RTU dit économique dans la LFSS pour 2013
- Toutefois en l'absence de décret d'application, une nouvelle définition des RTU apportée par la loi du 8 août 2014 permet la création d'une RTU en l'absence d'alternative de même principe actif, même dosage et même forme pharmaceutique.

RTU en 2015



PRESCRIPTION

Mention obligatoire du prescripteur « Prescription sous recommandation temporaire d'utilisation »

Prise en charge par AM

Liberté de prescription: Prescripteurs peuvent continuer à prescrire hors AMM et hors RTU «s'ils jugent indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient » (Article L5121-12-1 CSP)

